

がん腫 消化器癌 胆道癌

レジメン Durvalumab + GEM + CDDP (GC) 療法

レジメン内容	用量	点滴時間	Day1	8	…	21
Durvalumab	1500mg/body	60 分	↑			
GEM	1000mg/m ²	30 分	↑	↑		
CDDP	25mg/m ²	60 分	↑	↑		

1 クールの期間 導入療法(3 剤) 3 週間 , 維持療法(Durvalumab のみ) 4 週間

導入療法 Day1 (3 週毎)

=臨床試験では

8 コース施行

注射	1	主 末① 点滴(メイン、自然滴下)				時間未定
		ルートキープ				
		生食 250ml	1 本			
	2	側 末① 点滴(側管、自然滴下)				時間未定
		メイン開始後、側管より 15 分かけて注入 フィルタールート使用(イミフィンジのため)				
		硫酸Mg補正液1mEq/mL 20mL	8 ml			
		生食 50ml	1 本			
	3	側 末① 点滴(側管、自然滴下)				時間未定
		15 分かけて注入				
		パロノセトロン点滴静注 バッグ0.75mg/50mL「タイボウ」	1 バッグ			
		デキサート注射液6. 6mg 2mL	9.9 mg			
	4	側 末① 点滴(側管、自然滴下)				時間未定
		60 分かけて注入				
		イミフィンジ点滴静注500mg/10mL ♪★(臨)	1500 mg /Body			
		生食 100ml	1 本			
	5	側 末① 点滴(側管、自然滴下)				時間未定
		60 分かけて注入				
		シスプラチン注50mg「日医工」 100ml ♪★	25 mg /m ²			
		生食 250ml	1 本			
	6	側 末① 点滴(側管、自然滴下)				時間未定
		30 分かけて注入 点滴時間厳守！				
		ゲムシタビン点滴静注液1g/25mL「NK」★	1000 mg /m ²			
		大塚糖液 5%100ml	1 本			

Day8

1	主 末① 点滴(メイン、自然滴下)				時間未定
	ルートキープ				
	生食 250ml	1 本			
2	側 末① 静脈内注射(側管)				時間未定
	15 分かけて注入 メイン開始後、側管より				
	硫酸Mg補正液1mEq/mL 20mL	8 ml			
	生食 50ml	1 本			
3	側 末① 点滴(側管、自然滴下)				時間未定
	15 分かけて注入				
	パロ/セトロン点滴静注 パック0.75mg/50mL「タイボウ」	1 パック			
	デキサート注射液6.6mg 2mL	9.9 mg			
4	側 末① 点滴(側管、自然滴下)				時間未定
	60 分かけて注入				
	シスプラチン注50mg「日医工」 100ml ♪★	25 mg /m ²			
	生食 250ml	1 本			
5	側 末① 点滴(側管、自然滴下)				時間未定
	30 分かけて注入 点滴時間厳守！				
	ゲムシタビン点滴静注液1g/25mL「NK」★	1000 mg /m ²			
	大塚糖液 5%100ml	1 本			

維持療法

Day1 (4 週毎)

分類	GpNo	薬剤/手技	投与量	点滴時間・速度	day(1)
注射					
	1	主 末① 点滴(メイン、自然滴下)			時間未定
		メインルートキープ			
		生食 100ml	1 本		
	2	側 末① 点滴(側管、自然滴下)			時間未定
		60 分かけて注入 フィルタールート使用 ルート確保後、側管より			
		イミフィンジ点滴静注500mg/10mL ♪★(臨)	1500 mg /Body		
		生食 100ml	1 本		
処方					
コメント					

レジメンについて 肝内胆管がん、肝外胆管がんおよび胆嚢がん（乳頭部がんを除く）などの切除不能な進行または転移性胆道癌患者 685 名を対象に、一次治療として『デュルバルマブ＋化学療法』と『プラセボ＋化学療法』を比較した第Ⅲ相試験（TOPAZ-1 試験）が行われた。主要評価項目は全生存期間、主要な副次的評価項目は無増悪生存期間、全奏効率、安全性などであった。

約 2 年間の追跡後の最新解析の結果、『デュルバルマブ＋化学療法』は化学療法と比較して死亡リスクを 24%減少させた（2022 年 9 月 12 日発表 アストラゼネカ）。全生存期間の中央値は、『デュルバルマブ＋化学療法』12.9 ヶ月、化学療法 11.3 ヶ月であった。また、2 年経過時点での生存率は、『デュルバルマブ＋化学療法』23.6%、化学療法 11.5%で、2 倍以上の患者の生存が確認された。

主なエビデンス Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evid*, 2022 ; 1 (8)

- 開始基準** TOPAZ-1 試験における主な選択基準（参考）
- ✓ 診断：胆管癌（肝内胆管癌又は肝外胆管癌）及び胆嚢癌を含む、組織学的に切除不能な進行または転移性の胆道系腺癌である患者
 - ✓ 初期診断時に切除不能又は転移性となった場合：未治療の疾患を有する患者
 - ✓ 根治目的の手術を行った場合：6 ヶ月超を経過した後に再発した患者
 - ✓ 術後補助療法（化学療法及び / 又は放射線療法）を行った場合：治療終了後 6 ヶ月超を経過した時点で再発した患者
 - ✓ ベースライン時に固形癌の治療効果判定のための新ガイドライン RECIST 第 1.1 版に基づく標的病変が 1 つ以上認められた患者
 - ✓ 年齢：18 歳以上
 - ✓ 体重：30kg 超
 - ✓ PS：0 または 1
 - ✓ 推定余命：12 週間以上
 - ✓ 過去の治療歴：治療用抗癌ワクチンを除く、他の抗 CTLA-4、抗 PD-1、抗 PD-L1 及び抗 PD-L2 抗体等（ただし、これらに限定されない）の免疫療法歴のない患者
 - ✓ 好中球絶対数 $\geq 1.5 \times 10^9 / L$
 - ✓ 血小板数 $\geq 100 \times 10^9 / L$
 - ✓ ヘモグロビン $\geq 9 \text{ g/dL}$
 - ✓ クレアチニンクリアランス $> 50 \text{ mL/分}$
 - ✓ 血清ビリルビン $\leq 2.0 \times$ 基準値上限（ULN）（ジルベール症候群の患者には適用されない、臨床的に問題となる胆管閉塞が認められる場合は無作為割り付け前に改善されていること）
 - ✓ 肝転移がない場合：AST 及び ALT $\leq 2.5 \times$ ULN
 - ✓ 肝転移を認める場合：AST 及び ALT $\leq 5 \times$ ULN

減量基準 イミフィンジ®適正使用ガイド等参照

主な副作用（%） Grade3/4	貧血（23.7）、低カリウム血症（3.0）、悪心（1.5）、胆管炎（6.5）、脱毛症（0.3）、斑状丘疹状皮疹（0.9）、発熱（1.5）など
当院レジメンについて（薬剤部）	✓ GC 療法はシスプラチンを含有するレジメンだが、シスプラチンの用量は少なく、制吐薬適正使用ガイドラインにおける催吐性リスクは中等度に位置づけられている。中等度催吐性リスク化学療法に対してはNK₁受容体拮抗薬を使用するか、そうでない場合は第2世代のセロトニン5-HT₃受容体拮抗薬であるパロノセトロンの使用が好まれる。当院ではNK₁受容体拮抗薬は使用せず、パロノセトロンを使用してきたが、患者からの悪心の訴えは極めて少ない状況である。 ✓ ただしパロノセトロンでは便秘が問題となりやすい可能性があるため排便状況には注意し、必要に応じて緩下剤の服用をしていただくなどの対応が必要な場合がある。また極めて稀であると考えられるが、悪心の発現を認めるようであればNK₁受容体拮抗薬やMARTA（オランザピン）の併用を検討すべきと考える。 ✓ この他、治療回数を重ねるとシスプラチンによる末梢神経症状（手足の痺れ感）が発現・増悪しやすいため注意する。シスプラチンは総投与量400mg/m²を超えると腎障害、末梢神経障害、聴力障害の発現頻度が高まるとの報告あり（Stewart DJm et al. <i>Cancer Chemotherapy Pharmacol.</i> 1997；40：293-308）。これを考慮すると、シスプラチンの投与量はfull doseの場合は16回までに留め、その後はGEM単独で継続するなどの方法も検討すべきである。 ✓ なお本療法(TOPAZ-1試験)においてイミフィンジとGC療法の併用が臨床試験で8コースまでとされていたのは、このためではないかと考えられる（メーカーからはその理由は不明との情報提供があったが）。シスプラチンの一回投与量は少なくとも、治療回数を重ねることで末梢神経障害は蓄積性に発現してくるため注意。 ✓ 骨髄抑制が強いレジメンではないが、血球減少が進行する場合などはbi-weekly投与（隔週投与とし28日を1サイクルで行う）も選択肢と考えられる。ただし、イミフィンジの投与間隔が延長することが効果に影響する可能性もあるため注意する。 ✓ 治療後は適度に飲水をし、脱水は避けていただく（多量の飲水は不要）。 ✓ ICI（イミフィンジ）の効果を損なわないようにするために、前投薬のステロイドを減量することも選択肢とは考えられるが、当院では他癌種でも制吐剤としてのステロイドの用量を減量することは行っていない。上記の通り本療法の催吐性リスクはガイドライン上中等度であるが、実臨床において悪心・嘔吐が問題となることは極めて少ないことを考慮すると、ステロイドを6.6mg以下まで減量するのも選択肢とは思われる。しかしTOPAZ-1試験での悪心発現率は全グレードで40.8%（Grade3以上は1.5%）であり、油断はできない。 ✓ irAEに関する注意点は既存の治療と同様。多職種による患者状態の確認により

早期発見・早期治療に努める。

- 患者への注意事項**
- ✓ ゲムシタビンによる血管痛発現時は温罨法が有効なため対応を勧める（当院では予防的に温罨法を施行するケースも増えている）。
 - ✓ 制吐療法は十分に行っているが、発現時は我慢せず伝えていただく。
 - ✓ パロノセトロンによる便秘が問題となる場合がある。緩下剤による排便コントロールを推奨する。
 - ✓ 末梢神経症状に注意していただく（Grade2 程度までに留める）。
 - ✓ irAE に注意するよう指導が必要。体調に急激な変化があれば病院に連絡していただく。

- 参考資料**
- ✓ がん薬物療法ガイド レジメン＋薬剤情報
編集 国立がん研究センター 内科レジデント・薬剤部レジデント （医学書院）
 - ✓ エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック 2017（メディカルビュー社）
 - ✓ 上記文献

2023/2/6 作成